

Ordonnance sur les bonnes pratiques de laboratoire (OBPL)

813.016.5

du 2 février 2000 (Etat le 18 décembre 2001)

*Le Département fédéral de l'intérieur,
en accord avec le Département fédéral de l'environnement, des transports, de
l'énergie et de la communication,*

vu l'art. 75a, al. 3, de l'ordonnance du 19 septembre 1983 sur les toxiques (Otox)¹,
vu l'art. 32, al. 3, de l'ordonnance du 9 juin 1986 sur les substances (Osubst)²;
vu l'art. 41, al. 3, de l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les médicaments
(OMéd)^{3,4}

arrête:

Section 1 Dispositions générales

Art. 1 Objet et but

¹ La présente ordonnance fixe les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL), exigences de qualité des études, et règle la vérification du respect de ces exigences.

² Elle vise:

- a. à garantir la reconstitution des résultats des études;
- b. à promouvoir la reconnaissance sur le plan international des études réalisées en Suisse et à contribuer ainsi à éviter la répétition de ces études.

Art. 2 Champ d'application

La présente ordonnance s'applique aux études de substances et de produits (éléments d'essai):

- a. qui sont effectuées en laboratoire ou à l'extérieur;
- b. qui sont des études non cliniques;
- c. qui servent à obtenir des données sur les propriétés d'un élément d'essai et sur sa sécurité pour l'être humain et l'environnement; et

RO 2000 548

¹ RS 813.01

² RS 814.013

³ RS 812.212.21

⁴ Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du DFI du 16 nov. 2001, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2002 (RO 2001 3165).

- d. dont les résultats doivent être présentés à une autorité dans le cadre d'une procédure de notification ou d'autorisation.

Art. 3 Définitions

¹ Au sens de la présente ordonnance, on entend par:

- a. *bonnes pratiques de laboratoire (BPL)*: le système de garantie de la qualité comprenant l'organisation du déroulement des études, les conditions générales dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées et contrôlées, enfin leur enregistrement, leur archivage et leur diffusion;
- b. *catégorie d'études*: le domaine de travail dans lequel les études sont réalisées. Sont définis comme tels: la toxicologie, la mutagénicité, la toxicologie de l'environnement, le comportement environnemental et la bio-accumulation, l'analyse de résidus, les effets sur les mésocosmes et les écosystèmes naturels, les propriétés physico-chimiques, la chimie analytique ainsi que d'autres domaines de travail désignés précisément;
- c. *inspection*: le contrôle d'une installation d'essai effectué sur place, dont l'objet consiste en particulier à vérifier si les procédures, les modes opératoires et les données obtenues respectent les principes de BPL;
- d. *vérification d'étude*: le contrôle d'une étude en vue de vérifier la conformité des données, des enregistrements, de la diffusion et d'autres exigences aux principes de BPL;
- e. *installation d'essai*: les locaux, le personnel et les équipements qui sont nécessaires à la réalisation d'une étude; pour les études réalisées par phases sur plusieurs sites (études multi-sites), elle comprend le site où se trouve le directeur de l'étude et tous les autres sites d'essai, qui peuvent être considérés individuellement ou collectivement comme des installations d'essai.

² D'autres termes techniques des BPL sont définis à l'annexe 1.

Section 2 Principes de BPL et leur vérification

Art. 4 Principes de BPL

¹ Les principes de BPL figurent à l'annexe 2.

² Les entreprises qui désirent figurer avec leurs installations d'essai au registre prévu à l'art. 13 doivent effectuer leurs études dans ces installations, conformément aux principes de BPL.

³ L'Office fédéral de la santé publique (OFSP), l'Office fédéral de l'environnement, des forêts et du paysage (OFEFP) et l'Institut suisse des produits thérapeutiques (institut) édictent si nécessaire des directives communes sur l'interprétation des

principes de BPL. Ils tiennent compte ce faisant des prescriptions reconnues sur le plan international.⁵

Art. 5 Demande

¹ Les entreprises qui désirent faire figurer leurs installations d'essai au registre prévu à l'art. 13, doivent en faire la demande à l'autorité compétente.

² La demande doit comporter, pour chaque installation d'essai, les indications suivantes:

- a. le nom et l'adresse;
- b. les plans des bâtiments indiquant l'affectation de chacun des locaux;
- c. les organigrammes indiquant les noms et les attributions des membres de la direction de l'installation d'essai, du personnel chargé de l'assurance qualité et des directeurs d'étude;
- d. les nom et adresse de la personne de contact;
- e. les modes opératoires normalisés de l'assurance qualité;
- f. la liste de tous les modes opératoires normalisés;
- g. les catégories d'études concernées;
- h. la liste des études prévues pour les six prochains mois et leurs délais;
- i. la liste des études réalisées lors des six derniers mois ou en cours de réalisation, avec l'indication des catégories d'études.

³ Les entreprises doivent fournir d'autres données à la demande de l'autorité compétente.

⁴ Si une installation d'essai a été modifiée de manière importante, l'entreprise doit présenter sans délai une nouvelle demande. La liste visée à l'al. 2, let. i, doit, dans ce cas, comprendre toutes les études réalisées depuis la dernière inspection.

Art. 6 Autorités compétentes

¹ La compétence pour réaliser des inspections et des vérifications d'études relève:

- a.⁶ de l'OFSP et de l'institut pour les études portant sur les propriétés toxicologiques;
- b. de l'OFEFP pour les études portant sur les propriétés écotoxicologiques ou sur le comportement environnemental des éléments d'essai;
- c.⁷ de l'OFSP, de l'OFEFP ou de l'institut pour les études portant sur les autres propriétés.

⁵ Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du DFI du 16 nov. 2001, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2002 (RO **2001** 3165).

⁶ Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du DFI du 16 nov. 2001, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2002 (RO **2001** 3165).

⁷ Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du DFI du 16 nov. 2001, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2002 (RO **2001** 3165).

² Les autorités peuvent, au besoin, se déléguer mutuellement des tâches, faire appel à des spécialistes ou charger des tiers d'effectuer des inspections et des vérifications d'études.

Art. 7 Inspections

¹ L'autorité compétente inspecte en général les installations d'essai dans les six mois qui suivent la réception de la demande visée à l'art. 5.

² Par la suite, elle les inspecte en général tous les deux ou trois ans. Avant de procéder à une telle inspection, elle exige les indications mentionnées à l'art. 5, al. 2. La liste visée à l'art. 5, al. 2, let. i, doit, dans ce cas, comprendre toutes les études réalisées depuis la dernière inspection.

³ Si elle a des raisons suffisantes de supposer qu'une installation d'essai ne respecte pas les principes de BPL, l'autorité procède sans délai à une inspection.

Art. 8 Vérification d'étude

¹ L'autorité compétente procède à une vérification d'étude, de sa propre initiative ou à la demande d'une autorité compétente suisse ou étrangère (art. 75a, al. 4, Otox, art 51, al. 1^{bis}, let. b, Osubst, art. 42, let. b, OMéd):⁸

- a. si elle a des raisons suffisantes de supposer qu'une installation d'essai n'a pas respecté les principes de BPL lors de la réalisation de certaines études;
- b. si le résultat d'une étude déterminée revêt une importance toute particulière pour l'appréciation de la sécurité de l'être humain et de l'environnement.

² Si après vérification d'une étude, elle arrive à la conclusion que les principes de BPL n'ont pas été respectés, elle procède à une inspection.

³ Elle peut également procéder à une vérification d'étude lors d'une inspection.

Art. 9 Tâches et compétences de l'autorité

¹ L'autorité procède aux inspections et aux vérifications d'études conformément aux dispositions des parties A et B de l'annexe de la directive n° 1999/12/CE de la Commission du 8 mars 1999⁹.

² L'entreprise doit, à la demande des autorités, mettre à leur disposition tous les documents nécessaires à l'appréciation du respect des principes de BPL et d'autres moyens de preuve.

⁸ Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du DFI du 16 nov. 2001, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2002 (RO **2001** 3165).

⁹ Directive 1999/12/CE de la Commission du 8 mars 1999 portant adaptation au progrès technique de l'annexe de la Directive 88/320/CEE du Conseil concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoires (BPL); JOCE n° L 77 du 23.3.1999, p. 22 à 33. Ces prescriptions peuvent être commandées contre facturation à l'EDMZ, 3003 Berne.

³ Elle doit garantir en permanence l'accès des installations d'essai aux autorités.

⁴ Si une entreprise disposant d'installations d'essai a reçu une accréditation du Service d'accréditation suisse conformément à l'art. 14 de l'ordonnance du 17 juin 1996 sur l'accréditation et la désignation¹⁰, l'autorité prend en considération ces résultats.

Art. 10 Rapports d'inspection et de vérification d'étude

¹ L'autorité envoie à l'entreprise les résultats de l'inspection en lui impartissant un délai approprié pour prendre position. Après réception de la prise de position ou à l'échéance du délai et après clôture du rapport d'inspection, elle décide si l'installation d'essai travaille conformément aux principes de BPL.

² Après clôture de la vérification d'étude, elle décide si l'étude a été effectuée conformément aux principes de BPL. A titre exceptionnel, elle peut accorder à l'entreprise un délai approprié pour se prononcer avant de rendre sa décision.

³ Si l'autorité a effectué une vérification d'étude lors d'une inspection, elle procède selon l'al. 2.

Art. 11¹¹ Information et coordination

¹ Les autorités s'informent mutuellement des inspections et des vérifications d'études à réaliser ; elles coordonnent leurs activités entre elles.

² Elles se communiquent mutuellement les résultats des inspections et des vérifications d'études.

Art. 12 Notification obligatoire

¹ L'entreprise doit notifier sans délai à l'autorité compétente:

- a. toute modification de son nom ou de son adresse;
- b. toute modification du nom ou de l'adresse d'une de ses installations d'essai;
- c. tout souhait d'une de ses installations d'essai de ne plus travailler selon les principes de BPL.

² Le changement de site d'une installation d'essai est une modification importante au sens de l'art. 5, al. 4.

¹⁰ RS **946.512**

¹¹ Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du DFI du 16 nov. 2001, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2002 (RO **2001** 3165).

Section 3 Autres dispositions

Art. 13 Registre et liste des BPL

¹ L'OFSP tient un registre de toutes les entreprises et de leurs installations d'essai inspectées, et de leurs études vérifiées.¹²

² L'inscription au registre a lieu dès que la décision (art. 10) est entrée en force. Aucune inscription n'a lieu si la demande visée à l'art. 5, al. 1, a été rejetée.

³ Le registre contient:

- a. le nom et l'adresse de l'entreprise et de ses installations d'essai;
- b. la nature et la date de l'inspection ainsi que la catégorie d'essai concernée;
- c. la date de la vérification d'étude et l'identification de l'étude;
- d. la décision concernant le respect des principes de BPL;
- e. la date de la décision ou de l'annonce du souhait de ne plus travailler selon les principes de BPL.

⁴ L'OFSP publie régulièrement, de manière appropriée (p. ex. sous forme électronique), la liste des entreprises qui travaillent selon les principes de BPL.

Art. 14 Attestation

¹ L'attestation est un extrait du registre pour une entreprise et ses installations d'essai.

² Elle est établie par l'OFSP, l'OFEFP ou l'institut selon leurs domaines de compétence (art. 6), dans une langue officielle ou en anglais. Si l'entreprise et ses installations d'essai ont fait l'objet d'un contrôle par plusieurs autorités d'inspection, l'OFSP établit l'attestation.¹³

Art. 15¹⁴ Information en cas de non-respect grave des principes de BPL

Si l'autorité compétente constate lors d'une inspection qu'une installation d'essai ne respecte pas les principes de BPL, que la fiabilité des résultats des études obtenus n'est plus garantie, et que l'on risque d'en tirer de fausses conclusions sur la sécurité de l'être humain et de l'environnement, elle informe immédiatement les services de réception des notifications, les autorités concédantes suisses et les autres autorités compétentes selon l'art. 6.

¹² Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du DFI du 16 nov. 2001, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2002 (RO **2001** 3165).

¹³ Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du DFI du 16 nov. 2001, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2002 (RO **2001** 3165).

¹⁴ Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du DFI du 16 nov. 2001, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2002 (RO **2001** 3165).

Art. 16 Confidentialité des données

¹ Les autorités compétentes ne sont autorisées à transmettre des données confidentielles:

- a.¹⁵ qu'entre elles;
- b.¹⁶ qu'aux services de réception des notifications et aux autorités concédantes suisses (art. 9a, al. 2, Otox, art. 31, al. 2, Osubst, art. 40, al. 2, OMéd);
- c. qu'aux services étrangers chargés des BPL lorsqu'une convention internationale ou une loi fédérale le prescrit.

² Les données du registre visé à l'art. 13, al. 3, ne sont pas confidentielles.

Art. 17 Rapports avec les services étrangers

¹ L'OFSP, l'OFEFP et l'institut, selon leurs domaines de compétence (art. 6), représentent la Suisse dans les affaires liées aux BPL auprès des autorités et des institutions étrangères et auprès des organisations internationales.¹⁷

² L'OFEFP assume à l'égard de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) la fonction de coordinateur national. Il adresse chaque année à l'OCDE et aux Etats membres de l'OCDE une liste des entreprises ayant été vérifiées avec leurs installations d'essai et les vérifications d'études effectuées, et il les informe sur le non-respect grave des principes de BPL.

Section 4 Dispositions finales**Art. 18** Modification du droit en vigueur

L'ordonnance du 29 novembre 1995 sur les émoluments de l'Office fédéral de l'environnement, des forêts et du paysage pour les prestations fournies et les décisions prises en relation avec l'ordonnance sur les substances¹⁸ est modifiée comme suit:

Art. 1, al. 1, let. c

...

¹⁵ Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du DFI du 16 nov. 2001, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2002 (RO **2001** 3165).

¹⁶ Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du DFI du 16 nov. 2001, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2002 (RO **2001** 3165).

¹⁷ Nouvelle teneur selon le ch. I de l'O du DFI du 16 nov. 2001, en vigueur depuis le 1^{er} janv. 2002 (RO **2001** 3165).

¹⁸ RS **814.013.91**. La modification mentionnée ci-dessous est insérée dans ladite ordonnance.

Art. 19 Dispositions transitoires

¹ Les entreprises qui disposent d'installations d'essai et dont le respect des principes de BPL a été confirmé avant l'entrée en vigueur de la présente ordonnance, ne sont pas tenues de présenter une nouvelle demande au sens de l'art. 5 après l'entrée en vigueur de la présente ordonnance. Elles restent telles quelles dans la liste jusqu'à la prochaine inspection.

² Les entreprises qui disposent d'installations d'essai et qui ont présenté une demande avant l'entrée en vigueur de la présente ordonnance sans avoir encore fait l'objet d'une inspection seront évaluées conformément aux réglementations de la présente ordonnance.

Art. 20 Entrée en vigueur

La présente ordonnance entre en vigueur le 1^{er} mars 2000.

Termes techniques des BPL

1 Termes relatifs à l'organisation d'une installation d'essai

- 1.1 *Le site d'essai* comprend le ou les emplacements sur lesquels une ou plusieurs phases d'une étude donnée sont réalisées.
- 1.2 *La direction de l'installation d'essai* comprend la ou les personnes investies de l'autorité et de la responsabilité officielle de l'organisation et du fonctionnement de l'installation d'essai, conformément aux présents principes des bonnes pratiques de laboratoire.
- 1.3 *La direction du site d'essai* comprend la ou les personnes (si on en a désigné) chargées d'assurer que la ou les phases de l'étude, dont elles sont responsables, se déroulent conformément aux présents principes des bonnes pratiques de laboratoire.
- 1.4 *Le directeur de l'étude* est la personne responsable de la conduite générale de l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement.
- 1.5 *Le responsable principal des essais* est la personne qui, dans le cas d'une étude multi-sites, exerce, au nom du directeur de l'étude, des responsabilités bien définies pour les phases de l'étude qui lui sont déléguées. Le directeur de l'étude ne peut déléguer au ou aux responsables principaux des essais sa responsabilité de la conduite générale de l'étude, s'agissant notamment d'approuver le plan de l'étude, avec ses amendements, et le rapport final, et de veiller au respect de tous les principes pertinents des bonnes pratiques de laboratoire.
- 1.6 *Le programme d'assurance qualité* est un système précis, englobant le personnel correspondant, qui est indépendant de la conduite de l'étude et vise à donner à la direction de l'installation d'essai l'assurance que les présents principes des bonnes pratiques de laboratoire sont bien respectés.
- 1.7 *Les modes opératoires normalisés* sont des modes opératoires étayés par des documents qui décrivent la façon de réaliser des essais ou travaux dont le détail ne figure pas normalement dans le plan de l'étude ou dans les lignes directrices pour les essais.
- 1.8 *Le schéma directeur* est une compilation des informations devant aider à l'évaluation de la charge de travail et au suivi des études réalisées dans une installation d'essai.

2 Termes relatifs à l'étude

- 2.1 *Une étude à court terme* est une étude de courte durée réalisée avec des techniques courantes, largement utilisées.
- 2.2 *Le plan de l'étude* est un document qui définit les objectifs de l'étude et les dispositifs expérimentaux nécessaires à son déroulement, avec tout amendement éventuel.
- 2.3 *Un amendement au plan de l'étude* est une modification apportée délibérément à ce plan après la date du début de l'étude.
- 2.4 *Une déviation du plan de l'étude* est un écart non délibéré à ce plan, survenant après la date du début de l'étude.
- 2.5 *Le système d'essai* désigne tout système biologique, chimique ou physique, ou toute combinaison de ceux-ci, qui est utilisé(e) dans une étude.
- 2.6 *Les données brutes* représentent l'ensemble des comptes rendus et des documents originaux de l'installation d'essai, ou des copies conformes de ceux-ci, qui résultent des observations et des travaux originaux réalisés dans le cadre d'une étude. Les données brutes peuvent aussi comporter, par exemple, des photographies, des copies sur microfilm ou sur microfiche, des données sur support informatique, des relevés d'observations sur cassette, des enregistrements automatiques de données ou tout autre moyen de conservation de données réputé capable d'assurer un stockage des informations en toute sécurité pour une certaine durée, comme indiqué à l'annexe 2, point 10.
- 2.7 *Un spécimen* désigne tout matériau prélevé dans un système d'essai pour examen, analyse ou conservation.
- 2.8 *La date du commencement des expériences* est la date à laquelle les premières données particulières à l'étude sont obtenues.
- 2.9 *La date de la fin des expériences* est la dernière date à laquelle des données provenant de l'étude sont obtenues.
- 2.10 *La date du début de l'étude* est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le plan de l'étude.
- 2.11 *La date de la fin de l'étude* est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le rapport final.

3 Termes relatifs à l'élément d'essai

- 3.1 *Un élément d'essai* est un article qui fait l'objet d'une étude.
- 3.2 *Un élément de référence* (élément de contrôle) représente tout article utilisé en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai.
- 3.3 *Un lot* représente une quantité déterminée d'un élément d'essai ou de référence qui est produite au cours d'un cycle de fabrication bien défini de façon qu'elle présente normalement un caractère uniforme et qui doit être désignée comme telle.
- 3.4 *Un véhicule* représente tout agent dont on se sert comme milieu porteur pour mélanger, disperser ou solubiliser l'élément d'essai ou de référence en vue de faciliter son administration ou son application au système d'essai.

Principes de BPL

1 Organisation et personnel de l'installation d'essai

1.1 Responsabilités de la direction de l'installation d'essai

¹ La direction de toute installation d'essai doit veiller au respect des présents principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire dans l'installation.

² Elle doit à tout le moins:

- a. s'assurer de l'existence d'une déclaration qui désigne la ou les personnes exerçant, dans une installation d'essai, les responsabilités de gestion telles qu'elles sont définies par les présents principes des bonnes pratiques de laboratoire;
- b. s'assurer qu'un nombre suffisant de personnes qualifiées, ainsi que d'installations, équipements et matériaux appropriés, sont disponibles pour que l'étude se déroule en temps voulu et de façon adéquate;
- c. veiller à la tenue d'un dossier contenant les qualifications, la formation, l'expérience et la description des tâches de toutes les personnes de niveau professionnel et technique;
- d. veiller à ce que le personnel comprenne clairement les tâches qu'il doit remplir et, lorsqu'il y a lieu, le former à ces tâches;
- e. veiller à ce que des modes opératoires normalisés pertinents et techniquement valides soient définis et suivis, et approuver tout mode opératoire normalisé nouveau ou révisé;
- f. veiller à l'existence d'un programme d'assurance qualité doté d'un personnel spécifiquement affecté et vérifier que la responsabilité de l'assurance qualité est assumée conformément aux présents principes des bonnes pratiques de laboratoire;
- g. vérifier que, pour chaque étude, une personne possédant les qualifications, la formation et l'expérience requises soit nommée directeur de l'étude par la direction, avant le début de l'étude; le remplacement du directeur de l'étude doit se faire conformément à des procédures établies et être étayé par des documents;
- h. vérifier, dans le cas d'une étude multi-sites, qu'un responsable principal des essais possédant la formation, les qualifications et l'expérience requises est désigné, s'il y a lieu, pour superviser la ou les phases de l'étude qui lui sont déléguées; le remplacement d'un responsable principal des essais doit se faire conformément à des procédures établies et être étayé par des documents;
- i. veiller à ce que le directeur de l'étude approuve le plan de l'étude en toute connaissance de cause;

- j. vérifier que le directeur de l'étude a mis le plan de l'étude approuvé à la disposition du personnel chargé de l'assurance qualité;
- k. veiller au maintien d'un fichier chronologique de tous les modes opératoires normalisés;
- l. s'assurer qu'une personne est désignée comme responsable de la gestion des archives;
- m. veiller au maintien d'un schéma directeur;
- n. veiller à ce que les fournitures reçues par l'installation d'essai remplissent les conditions nécessaires à leur utilisation dans une étude;
- o. vérifier, dans le cas d'une étude multi-sites, qu'il existe un système transparent de communication entre le directeur de l'étude, le ou les responsables principaux des essais, les responsables du ou des programmes d'assurance qualité et le personnel de l'étude;
- p. vérifier que les éléments d'essai et les éléments de référence sont correctement caractérisés;
- q. instaurer des procédures garantissant que les systèmes informatiques conviennent à l'objectif recherché, et qu'ils sont validés, utilisés et entretenus conformément aux présents principes des bonnes pratiques de laboratoire.

³ Lorsqu'une ou plusieurs phases d'une étude se déroulent sur un site d'essai, la direction du site (si on en a désigné une) assumera les responsabilités décrites précédemment, à l'exception de celles qui figurent au point 1.1 al. 2, let. g, i, j et o.

1.2 Responsabilités du directeur de l'étude

¹ Le directeur de l'étude est seul en charge du contrôle de l'étude et assume la responsabilité de la conduite générale de l'étude et de l'établissement du rapport final.

² Le directeur de l'étude est notamment investi des responsabilités suivantes, dont la liste n'est pas limitative. Il doit:

- a. approuver, par une signature datée, le plan de l'étude et tout amendement qui lui serait apporté;
- b. veiller à ce que le personnel chargé de l'assurance qualité dispose en temps utile d'une copie du plan de l'étude et de tout amendement éventuel et communiquer de façon efficace avec le personnel chargé de l'assurance qualité en fonction des besoins du déroulement de l'étude;
- c. s'assurer que le personnel qui réalise l'étude dispose bien des plans de l'étude, avec leurs amendements et les modes opératoires normalisés;
- d. vérifier que le plan de l'étude, et le rapport final dans le cas d'une étude multi-sites, décrit et définit le rôle de chaque responsable principal des essais et de chaque site ou installation d'essai intervenant dans le déroulement de l'étude;
- e. veiller au respect des procédures décrites dans le plan de l'étude, évaluer et répertorier l'incidence de toute déviation du plan sur la qualité et l'intégrité

de l'étude, et prendre des mesures correctives appropriées, le cas échéant; constater les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés au cours de la réalisation de l'étude;

- f. veiller à ce que toutes les données brutes obtenues soient pleinement étayées par des documents et enregistrées;
- g. vérifier que les systèmes informatiques utilisés dans l'étude ont été validés;
- h. signer et dater le rapport final afin d'indiquer qu'il accepte la responsabilité de la validité des données et préciser dans quelle mesure l'étude respecte les présents principes des bonnes pratiques de laboratoire;
- i. veiller à ce que le plan de l'étude, le rapport final, les données brutes et les pièces justificatives soient transférés aux archives après achèvement (conclusion comprise) de l'étude.

1.3 *Responsabilités du responsable principal des essais*

Le responsable principal des essais s'assurera que les phases de l'étude qui lui sont déléguées se déroulent conformément aux principes applicables de bonnes pratiques de laboratoire.

1.4 *Responsabilités du personnel de l'étude*

¹ Le personnel participant à la réalisation de l'étude doit être bien informé des parties des principes des bonnes pratiques de laboratoire applicables à sa participation à l'étude.

² Le personnel de l'étude aura accès au plan de l'étude et aux modes opératoires normalisés qui s'appliquent à sa participation à l'étude. Il lui incombe de respecter les instructions données dans ces documents. Toute déviation par rapport à ces instructions doit être étayée par des documents et signalée directement au directeur de l'étude ou, le cas échéant, au ou aux responsables principaux des essais.

³ Il incombe au personnel de l'étude d'enregistrer les données brutes de manière rapide et précise, conformément aux présents principes des bonnes pratiques de laboratoire, et d'assumer la responsabilité de la qualité de ces données.

⁴ Le personnel de l'étude doit prendre les précautions d'hygiène nécessaires pour réduire au minimum le risque auquel il est exposé et pour assurer l'intégrité de l'étude. Il doit avertir les personnes compétentes de tout état de santé ou de toute affection dont il a connaissance et qui peut influencer sur l'étude, de façon que les membres du personnel concernés puissent être exclus des opérations où leur intervention pourrait nuire à l'étude.

2 Programme d'assurance qualité

2.1 Généralités

¹ L'installation d'essai doit avoir un programme d'assurance qualité faisant appel à tout document utile, qui permette de vérifier que les études sont réalisées conformément aux présents principes des bonnes pratiques de laboratoire.

² Le programme d'assurance qualité doit être confié à une ou à plusieurs personnes, désignées par la direction et directement responsables devant celle-ci, qui ont l'expérience des méthodes d'essai.

³ Ces personnes ne doivent pas participer à la réalisation de l'étude visée par le programme.

2.2 Responsabilités du personnel chargé de l'assurance qualité

Le personnel chargé de l'assurance qualité est responsable des tâches suivantes, dont la liste n'est pas limitative:

- a. conserver des copies de tous les plans d'étude et modes opératoires normalisés approuvés qui sont utilisés dans l'installation d'essai et avoir accès à un exemplaire à jour du schéma directeur;
- b. vérifier que le plan de l'étude contient les informations nécessaires au respect des présents principes des bonnes pratiques de laboratoire; cette vérification devra être étayée par des documents;
- c. procéder à des inspections pour établir si toutes les études se déroulent conformément aux présents principes des bonnes pratiques de laboratoire; des inspections doivent également établir si des plans d'étude et des modes opératoires normalisés ont été mis à la disposition du personnel d'étude et sont respectés; ces inspections peuvent être de trois types, comme le précisent les modes opératoires normalisés du programme d'assurance qualité, et dont les comptes rendus doivent être conservés:
 1. inspections portant sur l'étude,
 2. inspections portant sur l'installation,
 3. inspections portant sur le procédé;
- d. examiner les rapports finals afin de confirmer que les méthodes, les modes opératoires et les observations sont fidèlement et entièrement décrits et que les résultats consignés reflètent de façon exacte et complète les données brutes des études;
- e. rendre compte promptement par écrit de tout résultat d'inspection à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais et aux directions respectives, le cas échéant;

- f. rédiger et signer une déclaration, qui sera insérée dans le rapport final et précisera la nature des inspections et les dates auxquelles elles ont eu lieu, y compris la ou les phases de l'étude inspectées, ainsi que les dates auxquelles les résultats des inspections ont été communiqués à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette déclaration servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.

3 Installations

3.1 Généralités

¹ Par ses dimensions, sa construction et sa localisation, l'installation d'essai doit répondre aux exigences de l'étude et permettre de réduire au minimum les perturbations qui pourraient altérer la validité de l'étude.

² L'agencement de l'installation d'essai doit permettre une séparation suffisante des différentes activités, de manière à assurer une exécution correcte de chaque étude.

3.2 Installations relatives au système d'essai

¹ L'installation d'essai doit comporter un nombre suffisant de salles ou de locaux pour assurer la séparation des systèmes d'essai et le confinement des projets utilisant des substances ou des organismes connus pour être, ou suspectés d'être, biologiquement dangereux.

² L'installation d'essai doit disposer de salles ou de locaux appropriés pour le diagnostic, le traitement et le contrôle des maladies, de sorte que les systèmes d'essai ne subissent pas un degré inacceptable de détérioration.

³ L'installation d'essai doit disposer de salles ou d'aires de stockage en suffisance pour les fournitures et pour les équipements. Les salles ou aires de stockage doivent être séparées des salles ou locaux accueillant les systèmes d'essai et suffisamment protégées contre l'infestation, la contamination et/ou la détérioration.

3.3 Installations de manutention des éléments d'essai et de référence

¹ Pour éviter une contamination ou des mélanges, il doit exister des salles ou des locaux distincts pour la réception et le stockage des éléments d'essai et de référence, ainsi que pour le mélange des éléments d'essai avec un véhicule.

² Les salles ou aires de stockage des éléments d'essai doivent être séparées des salles ou locaux abritant les systèmes d'essai. Elles doivent permettre le maintien de l'identité, de la concentration, de la pureté et de la stabilité et assurer un stockage sûr des substances dangereuses.

3.4 Salles d'archives

Il faut prévoir des salles d'archives pour le stockage et la consultation en toute sécurité des plans d'étude, des données brutes, des rapports finals, des échantillons, des

éléments d'essai et de référence et des spécimens. La conception technique et les conditions de l'archivage doivent protéger le contenu contre toute détérioration induite.

3.5 *Evacuation des déchets*

La manutention et l'évacuation des déchets doivent s'effectuer de manière à ne pas mettre en péril l'intégrité des études. Il faut pour cela disposer d'installations permettant de collecter, de stocker et d'évacuer les déchets de façon appropriée, et définir des procédures de décontamination et de transport.

4 **Appareils, matériaux et réactifs**

¹ Les appareils, notamment les systèmes informatiques validés, utilisés pour l'obtention, le stockage et la consultation des données et pour la régulation des facteurs d'environnement qui interviennent dans l'étude doivent occuper un emplacement correct, être de conception appropriée et avoir une capacité suffisante.

² Les appareils utilisés dans une étude doivent être périodiquement inspectés, nettoyés, entretenus et étalonnés conformément aux modes opératoires normalisés. On conservera des relevés de ces activités. L'étalonnage doit pouvoir, s'il y a lieu, être rapporté à des normes de métrologie nationales ou internationales.

³ Les appareils et matériaux utilisés dans une étude ne doivent pas interférer de façon préjudiciable avec les systèmes d'essai.

⁴ Il faut étiqueter les produits chimiques, réactifs et solutions et en mentionner la nature (avec la concentration, le cas échéant), la date d'expiration et les instructions particulières pour le stockage. Il faut disposer d'informations sur l'origine, la date de préparation et la stabilité. La date d'expiration peut être prorogée sur la base d'une évaluation ou d'une analyse étayée par des documents.

5 **Systèmes d'essai**

5.1 *Physiques et chimiques*

¹ Les appareils utilisés pour l'obtention de données chimiques et physiques doivent occuper un emplacement correct, être de conception appropriée et avoir une capacité suffisante.

² L'intégrité des systèmes d'essai physiques et chimiques doit être vérifiée.

5.2 *Biologiques*

¹ Il faut créer et maintenir des conditions convenables pour le stockage, le logement, la manipulation et l'entretien des systèmes d'essai biologiques, afin de s'assurer de la qualité des données.

² Les systèmes d'essai animaux et végétaux récemment reçus doivent être isolés jusqu'à ce leur état sanitaire ait été évalué. Si l'on observe une mortalité ou une morbidité anormale, le lot considéré ne doit pas être utilisé dans les études et être, s'il y a lieu, détruit dans le respect des règles d'humanité. Au commencement de la phase expérimentale d'une étude, les systèmes d'essai doivent être exempts de toute maladie ou symptôme qui pourrait interférer avec l'objectif ou le déroulement de l'étude. Des sujets d'essai qui tombent malades ou sont blessés au cours d'une étude doivent être isolés et soignés, si besoin est, pour préserver l'intégrité de l'étude. Tout diagnostic et traitement de toute maladie, avant ou pendant une étude, doit être consigné.

³ Il faut tenir des registres mentionnant l'origine, la date d'arrivée et l'état à l'arrivée des systèmes d'essai.

⁴ Les systèmes d'essai biologiques doivent être acclimatés à l'environnement d'essai pendant une période suffisante avant la première administration ou application de l'élément d'essai ou de référence.

⁵ Tous les renseignements nécessaires à une identification correcte des systèmes d'essai doivent figurer sur leur logement ou leur récipient. Chaque système d'essai susceptible d'être extrait de son logement ou de son récipient pendant le déroulement de l'étude doit porter dans la mesure du possible des marques d'identification appropriées.

⁶ Pendant leur utilisation, les logements ou récipients des systèmes d'essai doivent être nettoyés et désinfectés à intervalles appropriés. Toute matière venant au contact d'un système d'essai ne doit pas contenir de contaminants à des concentrations qui interféreraient avec l'étude. La litière des animaux doit être changée selon les impératifs de bonnes pratiques d'élevage. L'utilisation d'agents antiparasitaires doit être explicitée.

⁷ Les systèmes d'essai utilisés dans des études sur le terrain doivent être disposés de façon à éviter que la dispersion de produits épandus et l'utilisation antérieure de pesticides ne viennent interférer avec l'étude.

6 Eléments d'essai et de référence

6.1 Réception, manutention, échantillonnage et stockage

¹ Il faut tenir des registres mentionnant la caractérisation des éléments d'essai et de référence, la date de réception, la date d'expiration et les quantités reçues et utilisées dans les études.

² Il faut définir des méthodes de manipulation, d'échantillonnage et de stockage qui assurent le maintien de l'homogénéité et de la stabilité dans toute la mesure du possible et évitent une contamination ou un mélange.

³ Les récipients de stockage doivent porter des renseignements d'identification, la date d'expiration et les instructions particulières de stockage.

6.2 *Caractérisation*

¹ Tout élément d'essai et de référence doit être identifié de façon appropriée (code, numéro d'immatriculation du Chemical Abstracts Service [numéro du CAS], nom, paramètres biologiques, par exemple).

² Pour chaque étude, il faut connaître la nature exacte des éléments d'essai ou de référence, notamment le numéro du lot, la pureté, la composition, les concentrations ou d'autres caractéristiques qui permettent de définir chaque lot de façon appropriée.

³ Lorsque l'élément d'essai est fourni par le donneur d'ordre, il doit exister un mécanisme, défini en coopération par le donneur d'ordre et l'installation d'essai, qui permet de vérifier l'identité de l'élément d'essai soumis à l'étude.

⁴ Pour toutes les études, il faut connaître la stabilité des éléments d'essai et de référence dans les conditions de stockage et d'essai.

⁵ Si l'élément d'essai est administré ou appliqué dans un véhicule, il faut déterminer l'homogénéité, la concentration et la stabilité de l'élément d'essai dans ce véhicule. Pour les éléments d'essai utilisés dans les études sur le terrain (mélanges en réservoir, par exemple) ces informations peuvent être obtenues grâce à des expériences distinctes en laboratoire.

⁶ Un échantillon de chaque lot de l'élément d'essai sera conservé à des fins d'analyse pour toutes les études, à l'exception des études à court terme.

7 **Modes opératoires normalisés**

¹ Une installation d'essai doit posséder des modes opératoires normalisés écrits, approuvés par la direction de l'installation, qui doivent assurer la qualité et l'intégrité des données obtenues par cette installation. Les révisions des modes opératoires normalisés doivent être approuvées par la direction de l'installation d'essai.

² Chaque section ou zone distincte de l'installation d'essai doit avoir un accès immédiat aux modes opératoires normalisés correspondant aux travaux qui s'y effectuent. Des ouvrages, méthodes d'analyse, articles et manuels publiés peuvent servir de compléments à des modes opératoires normalisés.

³ Les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés relatifs à l'étude doivent être étayées par des documents et reconnues comme applicables par le directeur de l'étude, ainsi que par le ou les Responsables principaux des essais, le cas échéant.

⁴ On doit disposer de modes opératoires normalisés pour les catégories suivantes d'activités de l'installation d'essai, dont la liste n'est pas limitative. Les tâches précises mentionnées sous chaque rubrique ci-après doivent être considérées comme des exemples:

- a. Eléments d'essai et de référence: réception, identification, étiquetage, maintenance, échantillonnage et stockage;
- b. Appareils, matériaux et réactifs:
 1. appareils: utilisation, entretien, nettoyage et étalonnage,

2. systèmes informatiques: validation, exploitation, entretien, sécurité, maîtrise des modifications et sauvegarde,
3. matériaux, réactifs et solutions: préparation et étiquetage;
- c. Enregistrement des données, établissement des rapports, stockage et consultation des données: p. ex. codage des études, collecte des données, établissement des rapports, systèmes d'indexation, exploitation des données, y compris l'emploi de systèmes informatisés;
- d. Système d'essai (lorsqu'il y a lieu):
 1. préparation du local et conditions d'ambiance pour le système d'essai,
 2. méthodes de réception, de transfert, de mise en place correcte, de caractérisation, d'identification et d'entretien du système d'essai,
 3. préparation du système d'essai, observations et examens avant, pendant et à la conclusion de l'étude,
 4. manipulation des individus appartenant au système d'essai qui sont trouvés mourants ou morts au cours de l'étude,
 5. collecte, identification et manipulation de spécimens, y compris l'autopsie et l'histopathologie,
 6. installation et disposition de systèmes d'essai sur des parcelles expérimentales;
- e. Mécanismes d'assurance qualité: affectation du personnel chargé de l'assurance qualité à la planification, l'établissement du calendrier, la réalisation, l'explication et la notification des inspections.

8 Réalisation de l'étude

8.1 Plan de l'étude

¹ Pour chaque étude, il convient d'établir un plan écrit avant le début des travaux. Le plan de l'étude doit être approuvé par le directeur de l'étude, qui le date et le signe, et sa conformité aux BPL doit être vérifiée par le personnel d'assurance qualité comme indiqué au point 2.2, let. b, ci-dessus. Ce plan doit également être approuvé par la direction de l'installation d'essai.

² Les amendements et les déviations au plan d'étude doivent être traités de la manière suivante :

- a. Les amendements apportés au plan de l'étude doivent être justifiés et approuvés par le directeur de l'étude, qui les date et les signe, puis conservés avec le plan de l'étude;
- b. les déviations du plan de l'étude doivent être décrites, expliquées, déclarées et datées en temps utile par le directeur de l'étude et par le ou les responsables principaux des essais, puis conservées avec les données brutes de l'étude.

³ Pour les études à court terme, on peut utiliser un plan général d'étude accompagné d'un complément spécifique de l'étude considérée.

8.2 Contenu du plan de l'étude

Le plan de l'étude doit comporter les renseignements suivants, dont la liste n'est pas limitative:

- a. Identification de l'étude, de l'élément d'essai et de l'élément de référence:
 1. un titre descriptif,
 2. un exposé précisant la nature et l'objet de l'étude,
 3. l'identification de l'élément d'essai par un code ou par un nom (IUPAC, numéro du CAS, paramètres biologiques, etc.),
 4. l'élément de référence à utiliser;
- b. Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai:
 1. le nom et l'adresse du donneur d'ordre,
 2. le nom et l'adresse de toute installation d'essai et de tout site d'essai concernés,
 3. le nom et l'adresse du directeur de l'étude,
 4. le nom et l'adresse du ou des responsables principaux des essais, et la ou les phases de l'étude déléguées par le directeur de l'étude au ou aux responsables principaux des essais;
- c. Dates:
 1. la date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature du directeur de l'étude; la date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature de la direction de l'installation d'essai,
 2. les dates proposées pour le début et la fin de l'expérimentation;
- d. Méthodes d'essai: l'indication de la ligne directrice de l'OCDE pour les essais ou d'une autre ligne directrice ou méthode à utiliser;
- e. Points particuliers (lorsqu'il y a lieu):
 1. la justification du choix du système d'essai,
 2. la caractérisation du système d'essai, c'est-à-dire l'espèce, la race, la variété, l'origine, le nombre d'individus, la gamme de poids, le sexe, l'âge et autres informations pertinentes,
 3. la méthode d'administration et les raisons de son choix,
 4. les taux de dose et/ou les concentrations, ainsi que la fréquence et la durée de l'administration ou de l'application,
 5. des renseignements détaillés sur la conception de l'expérience, qui comprennent une description du déroulement chronologique de l'étude, de tous les matériaux, méthodes et conditions, de la nature et de la fréquence des analyses, des mesures, des observations et des examens à réaliser, ainsi que des méthodes statistiques à utiliser (le cas échéant);
- f. Enregistrements et comptes rendus: la liste des enregistrements et des comptes rendus qu'il faut conserver.

8.3 *Réalisation de l'étude*

¹ Il faut donner à chaque étude une identification qui lui soit propre. Tous les éléments relatifs à une étude donnée doivent porter cette identification. Les spécimens de l'étude doivent être identifiés de façon à confirmer leur origine. Cette identification doit permettre la traçabilité, en tant que de besoin, du spécimen et de l'étude.

² L'étude doit se dérouler conformément au plan arrêté.

³ Toutes les données obtenues au cours de la réalisation de l'étude doivent être enregistrées de manière directe, rapide, précise et lisible par la personne qui les relève. Les relevés de données doivent être signés ou paraphés et datés.

⁴ Toute modification des données brutes doit être consignée de façon à ne pas cacher la mention précédente; il faut indiquer la raison du changement avec la date, la signature ou le paraphe de la personne qui y procède.

⁵ Les données obtenues directement sous forme d'entrée informatique doivent être identifiées comme telles lors de l'introduction des données par la ou les personnes responsables de la saisie directe. La conception du système informatique doit toujours permettre la rétention de l'intégralité des vérifications à rebours de façon à montrer toutes les modifications apportées aux données sans cacher la mention initiale. Il doit être possible d'associer toutes les modifications apportées aux données avec les personnes y ayant procédé grâce, par exemple, à des signatures électroniques mentionnant la date et l'heure; les raisons des modifications seront mentionnées.

9 **Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude**

9.1 *Généralités*

¹ Il faut établir un rapport final pour chaque étude. Pour les études à court terme, un rapport final normalisé pourra être préparé et s'accompagner d'un complément particulier à l'étude.

² Les responsables principaux des essais ou les scientifiques participant à l'étude doivent signer et dater leurs rapports.

³ Le directeur de l'étude doit signer et dater le rapport final afin d'indiquer qu'il assume la responsabilité de la validité des données. Le degré de conformité avec les présents principes des bonnes pratiques de laboratoire doit être indiqué.

⁴ Les corrections et additions apportées à un rapport final doivent se présenter sous forme d'amendements. Ces amendements doivent préciser clairement la raison des corrections ou des additions et être signés et datés par le directeur de l'étude.

⁵ La remise en forme du rapport final pour se conformer aux conditions de soumission imposées par une autorité nationale réglementaire ou chargée de l'homologation ne constitue pas une correction, une addition ou un amendement à ce rapport final.

9.2 Contenu du rapport final

Le rapport final doit donner les renseignements suivants, sans se limiter à ceux-ci:

- a. Identification de l'étude et des éléments d'essai et de référence:
 1. un titre descriptif,
 2. l'identification de l'élément d'essai par un code ou par un nom (IUPAC, numéro du CAS, paramètres biologiques, etc.),
 3. l'identification de l'élément de référence par un nom,
 4. la caractérisation de l'élément d'essai, notamment sa pureté, sa stabilité et son homogénéité;
- b. Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai:
 1. le nom et l'adresse du donneur d'ordre,
 2. le nom et l'adresse de chaque installation et site d'essai concernés,
 3. le nom et l'adresse du directeur de l'étude,
 4. le nom et l'adresse du ou des responsables principaux des essais et les phases de l'étude qui leur sont déléguées, le cas échéant,
 5. le nom et l'adresse des scientifiques ayant fourni des comptes rendus pour le rapport final;
- c. Dates: les dates de début et d'achèvement de l'expérimentation;
- d. Déclarations: une déclaration sur le programme d'assurance qualité énumérant les types d'inspections réalisées et leurs dates, y compris la ou les phases inspectées, ainsi que les dates auxquelles chacun des résultats des inspections a été communiqué à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais, le cas échéant; cette déclaration servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes;
- e. Description des matériaux et des méthodes d'essai:
 1. une description des méthodes et des matériaux utilisés,
 2. l'indication de la ligne directrice de l'OCDE pour les essais, ou d'une autre ligne directrice ou méthode;
- f. Résultats:
 1. un résumé des résultats,
 2. toutes les informations et données demandées par le plan de l'étude,
 3. un exposé des résultats, comprenant les calculs et les déterminations d'intérêt statistique,
 4. une évaluation et un examen des résultats et, s'il y a lieu, des conclusions;
- g. Stockage: le lieu où le plan de l'étude, les échantillons des éléments d'essai et de référence, les spécimens, les données brutes, ainsi que le rapport final doivent être conservés.

10 Stockage et conservation des archives et des matériaux

¹ Seront conservés dans les archives pendant au moins dix ans à partir de la fin de l'étude:

- a. le plan de l'étude, les données brutes, les échantillons des éléments d'essai et de référence, les spécimens et le rapport final de chaque étude;
- b. des rapports sur toutes les inspections réalisées conformément au programme d'assurance qualité, ainsi que les schémas directeurs;
- c. les relevés des qualifications, de la formation, de l'expérience et des descriptions des tâches du personnel;
- d. des comptes rendus et des rapports relatifs à l'entretien et à l'étalonnage de l'équipement;
- e. les documents relatifs à la validation des systèmes informatiques;
- f. le dossier chronologique de tous les modes opératoires normalisés;
- g. des comptes rendus de surveillance de l'environnement.

² En l'absence d'une période de conservation requise, l'élimination définitive de tout matériel d'étude doit être étayée par des documents. Lorsque des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens sont éliminés avant l'expiration de la période de conservation requise pour quelque raison que ce soit, cette élimination doit être justifiée et étayée par des documents. Des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens ne doivent être conservés qu'aussi longtemps que la qualité de la préparation en permet l'évaluation.

³ Le matériel conservé dans des archives sera indexé de façon à en faciliter le stockage et la consultation méthodiques.

⁴ Seul le personnel autorisé par la direction aura accès aux archives. Toute entrée et sortie de matériel archivé doit être correctement consignée.

⁵ Si une installation d'essai ou un dépôt d'archives cesse ses activités et n'a pas de successeur légal, les archives doivent être remises au ou aux donneur(s) d'ordre de la ou des études.